

Hémophilie : prise en charge et perspectives

En bref

Marie-Caroline HUSSON
Rédactrice en chef

En bref

L'hémophilie est une maladie hémorragique rare. L'évolution récente, très importante, des traitements a permis d'augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie des malades.

L'hémophilie A (HA) et l'hémophilie B (HB) sont dues à un déficit en facteur VIII (FVIII) en facteur IX (FIX) de la coagulation, respectivement.

L'hémostase est un processus physiologique permettant de maintenir l'intégrité du vaisseau par la prévention et/ou l'arrêt d'un saignement. En l'absence de FVIII ou de FIX, le saignement va persister.

Le traitement de l'hémophilie a longtemps consisté à remplacer le facteur manquant par l'apport de FVIII et de FIX exogène. **Ces Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH) peuvent être d'origine plasmatisque ou d'origine recombinante**, administrés par voie intraveineuse, à la demande ou en prophylaxie. Dans certains cas, ils peuvent entraîner l'apparition d'anticorps appelés inhibiteurs. Le traitement à la demande - considéré de référence dans les pays développés - consiste à injecter du FVIII/FIX lors de la survenue d'un saignement afin de limiter son extension et la survenue de complications.

Les inhibiteurs - anticorps anti-FVIII ou anti-FIX - compliquent le traitement et compromettent le pronostic fonctionnel. Leur mécanisme de survenue n'est pas clairement compris. Le risque d'inhibiteurs est plus fréquent dans l'HA que dans l'HB, ainsi que dans les formes sévères par rapport aux formes modérées ou mineures. Les FAH d'origine recombinante peuvent avoir fait l'objet de modifications biochimiques et/ou structurelles de la protéine de FVIII ou de FIX, pouvant notamment moduler leur immunogénicité, ou allonger leur demi-vie. Ils sont utilisés à la demande ou en prophylaxie et sont pour la majorité d'entre eux disponibles sur le marché français.

Abstract. Hemophilia: management and perspectives

Hemophilia is a rare hemorrhagic disease. The development of new treatments has increased life expectancy and the quality of life for patients.

Hemophilia A (HA) and hemophilia B (HB) are caused by a factor VIII (FVIII) deficiency of coagulation factor IX (FIX), respectively. In the majority of cases, boys are affected and women are said to be "carriers".

Hemostasis is a physiological process used to maintain the integrity of the vessel by preventing and / or stopping bleeding. In the absence of FVIII or FIX, the bleeding will persist.

The treatment of hemophilia has long been to replace the missing factor with exogenous FVIII and FIX. These Anti-Hemophilic Factors (FAH) can be of plasma or recombinant origin, administered intravenously, on demand or as prophylaxis. In some cases, they can lead to the development of antibodies called inhibitors. On-demand treatment consists of injecting FVIII / FIX when bleeding occurs in order to limit its spread and the occurrence of complications.

Inhibitors - anti-FVIII or anti-FIX antibodies - complicate treatment and compromise the functional prognosis. Their mechanism of occurrence is not clearly understood. The risk of inhibitors is more frequent in HA than in HB, as well as in severe forms. FAHs of recombinant origin may have undergone biochemical and / or structural modifications to the protein of FVIII or FIX, which may in particular modulate their immunogenicity, or extend their half-life. They are used on demand or prophylaxis. **The development of FVIII / FIX with an extended half-life** aims to alleviate administration constraints in the context of prophylaxis. Two techniques

Le développement de FVIII/FIX à demi-vie allongée vise à alléger les contraintes d'administration dans le cadre de la prophylaxie. Deux techniques sont actuellement utilisées : l'ajout de modifications biochimiques sur les protéines de FVIII/FIX telles que la (glyco) PEGylation ; et la fusion génétique des protéines de FVIII/FIX recombinantes à d'autres protéines à demi-vie plus longue comme l'albumine pour le FIX, ou les fragments Fc des IgG pour les FVIII/FIX.

Quatre spécialités de FVIII à demi-vie allongée disposent d'une AMM européenne, mais une seule est remboursée et commercialisée en France : efmoroctocog alfa (ELOCTA®) ; deux (ADYNOVI® et JIVI®) présentent d'après la Commission de Transparence de la HAS un intérêt clinique 'insuffisant' ; la quatrième spécialité (ESPEROCT®) n'a pas été encore évaluée.

Plusieurs FIX à demi-vie allongée disposent d'une AMM européenne, un seul est disponible en France : l'eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) ; l'albutrepenonacog alfa (IDELVION®) a obtenu un SMR 'important' et une ASMR de niveau IV ; le nonacog beta pegol (REFIXIA®) a obtenu un SMR 'insuffisant'.

Les agents by-passants induisent la formation d'une activité coagulante en court-circuitant l'action des FVIII et FIX. En cas d'inhibiteurs avec un titre élevé (≥ 5 UB/mL), leur utilisation est indispensable : le Complexe Prothrombique Activé d'origine plasmatisque (CPA, FEIBA®), et l'eptacog alfa, facteur VII activé d'origine recombinante (rFVIIa, NOVOSEVEN®).

L'emicizumab premier représentant des thérapeutiques dites « non substitutives », est utilisable par voie SC dans l'HA, en absence ou en présence d'inhibiteurs, en prophylaxie.

La thérapie génique est une révolution à venir en approche curative, qui reste à évaluer.

Mots-clés : agent by-passant, emicizumab, facteur anti-hémophilique, facteur VIII, facteur IX, hémophilie A, hémophilie B, thérapie génique.

are currently used: the addition of biochemical modifications to the FVIII / FIX proteins such as (glyco) PEGylation and the genetic fusion of the recombinant FVIII / FIX proteins to other proteins with a longer half-life such as albumin (for FIX) or the Fc fragments of IgG for FVIII / FIX;

Four FVIIIs with extended half-life have a European marketing authorisation: efmoroctocog alfa (ELOCTA®); ADYNOVI® and Jivi® have a clinical interest judged "insufficient" and ESPEROCT® has not yet been evaluated;

Several FIXs with extended half-life have a European marketing authorisation, only one is available in France: eftrenonacog alfa (ALPROLIX®); albutrepenonacog alfa (IDELVION®) obtained an 'important' clinical interest; nonacog beta pegol (REFIXIA®) has obtained an "insufficient" SMR.

Bypassing agents induce the formation of a coagulating activity by short-circuiting the action of FVIII and FIX. In case of inhibitors with a high titer (≥ 5 BU / mL), their use is essential: the Activated Prothrombic Complex of plasma origin (CPA, FEIBA®), and eptacog alfa, activated factor VII of recombinant origin (rFVIIa, NOVOSEVEN®).

Emicizumab the first representative of the so-called "non-replacement" therapies, can be used by the SC route in HA, in the absence or presence of inhibitors, for prophylaxis.

Gene therapy is a coming revolution in curative approach, which remains to be evaluated.

Keywords: anti-hemophilic factor, bypassing agent, emicizumab, factor VIII, factor IX, gene therapy, hemophilia A, hemophilia B.